

# Las pequeñas hipertensiones biliares. Valor del estudio de las Fosfatasas Alcalinas

por ULADISLAO PÉREZ ELIZALDE

---

Desde hace varios años nos hemos venido ocupando de las variaciones que sufren las fosfatasas alcalinas en los síndromes de hipertensión biliar que no alcanzan a producir ictericia.

En este trabajo vamos a analizar la repercusión que en los valores de las fosfatasas alcalinas tienen los procesos obstructivos biliares intra o extrahepáticos anictéricos.

## 1º) *Fosfatasas alcalinas. Conceptos generales.*

Antes de entrar directamente en materia haremos un recuerdo, en rápida síntesis, de conceptos generales sobre la esencia de las fosfatasas alcalinas.

Las fosfatasas alcalinas son enzimas que existen en el plasma en concentraciones y títulos de los que luego hablaremos, que liberan fósforo inorgánico de los esteres fosfóricos (B glicerofosfato de sodio). Actúan por hidrólisis, y técnicamente pueden ser definidas como fosfomonoestearasas. Su modo óptimo de acción se hace en un Ph de 8,6 a 9,1. Su origen parece estar casi exclusivamente en los osteoblastos; algo también se produce en el cartílago calcificado. En cuanto a su origen hepático, el punto es debatido. Actualmente puede aceptarse que hay alguna formación de fosfatasas alcalinas en el hígado en los períodos de gran regeneración hepática. Hay variaciones fisiológicas en su producción. En épocas de mayor actividad osteoplástica hay mayor producción de la enzima, así en los niños por el natural proceso de osteogénesis. También hay aumento en el embarazo, así como con la mayor ingestión de hidratos de carbono.

Lógicamente, disminuye su producción en los casos de anemia, desnutrición y en la vejez.

Las fosfatasas alcalinas se almacenan en la mucosa intestinal y en los túbulos renales. También se hacen en el hígado, que cumple un rol regulador.

Es asunto de fundamental importancia el mecanismo de excreción: las fosfatasas alcalinas se eliminan únicamente por la bilis.

Terminamos esta rápida síntesis de conceptos generales con unas palabras sobre titulación. Como decíamos, la enzima *hidroliza* fácilmente esteres fosfóricos, librándose así ácido fosfórico libre y el otro componente del éster. Las distintas técnicas de valorización enzimática están basadas en la determinación de ácido fosfórico liberado o del otro compuesto en condiciones determinadas de tiempo, p h., cantidad y temperatura.

Existen varias técnicas de titulación, según el sustrato utilizado. Nosotros hemos usado la de Bodansky, que utiliza el glicerofosfato de NA., y la de King Armstrong el fenilfosfato, cuyos títulos *se miden* en unidades. Una unidad Bodansky lo constituye la liberación de 1 mg. de P. inorgánico libre luego de una incubación de 1 h. a 37° en un P h de 8,6-9, por la acción de la enzima en una mezcla de 1 mgr. de suero más 9 mgr. de B glicerofosfato Na. La unidad King Armstrong, calculada mediante el uso de métodos fotolorimétricos para determinar el fenol liberado. Los valores normales aceptados en el adulto son:

King Armstrong: hasta 8 unidades.

Brodansky: hasta 5 unidades.

En los niños se consideran algo más altos los valores normales.

## 2º) *Comportamiento de las fosfatasas alcalinas en las enfermedades hepáticas.*

Dado su mecanismo de excreción, que se hace únicamente por la bilis, cualquier obstáculo en el flujo biliar naturalmente influirá en la tasa de las fosfatasas alcalinas en la sangre. Entendemos que su determinación es de más significación que la de la Bilirubina, dado que ésta, al eliminarse por la orina, puede presentar valores normales sanguíneos en las ligeras obstrucciones biliares.

En las obstrucciones biliares hay aumentos más rápidos que en las afecciones hepatocelulares y proporciona un importante criterio acerca de la apertura de los canales biliares intra o extrahepáticos en los casos de litiasis residual del colédoco silenciosos. Cuando hay obstrucciones por neo, suelen alcanzarse valores muy altos. Mallet Guy ha querido interpretar la mayor actividad enzimática en las obstrucciones coledocianas afirmando que derivaría de la falta de absorción de jabones alcalinos térreos en el intestino por falta de bilis, lo que traería hipocalcemia, ante lo cual reac-



cionaría el tejido óseo con osteogénesis, con consecuente hiperformación de fosfatasas alcalinas. Algunos autores han pretendido demostrar la formación de la enzima en el hígado, pero sobre este aspecto no hay nada definido.

Respecto al aumento de las fosfatasas alcalinas en las obstrucciones biliares no evidentes se ha ocupado en nuestro país Sánchez Zinny, que describió hace años el pequeño síndrome de hipertensión biliar (P.S.H.B.), y posteriormente completó este trabajo con Eguía, con un estudio histoquímico en dicho síndrome. En ambos, ya sea con simple dosaje de las fosfatasas alcalinas en plasma o con biopsia del hígado siguiendo el procedimiento de Gomorri para el estudio histoquímico de las fosfatasas alcalinas, demostró el valor del conocimiento del estado de la enzima en aquellas obstrucciones de la vía biliar que no llegan a dar el gran cuadro del síndrome coledociano. Desde ya, que éste de las fosfatasas alcalinas es solamente uno de los aspectos del pequeño síndrome que describiera, ya sea desde el punto de vista clínico-humoral o del histopatológico por medio de la biopsia hepática. En esta última se observa, coincidiendo con el aumento de la fosfatasa alcalina, una serie de alteraciones llamativas tales como irregular distribución del glucógeno, infiltración linfocitaria de los espacios portobiliares, proliferación del colágeno, que constituyen en conjunto una caracterización del síndrome descrito, pero que a nosotros en este momento no nos interesa dada la índole de nuestro trabajo. Describiremos, sí, la reacción de GOMORRI en su técnica y fundamentos: para revelar en el seno de los tejidos las fosfatasas alcalinas se efectúan reacciones histoquímicas de las que la de GOMORRI (1946) es la más conocida. Su fundamento está en la demostración de la existencia de fosfato cálcico en el tejido examinado, el que para ello se incuba en un éster fosfórico orgánico (substrato) en presencia de iones de calcio en un P h de alrededor de 9; si existen fosfatasas alcalinas el substrato será desdoblado formando fosfato cálcico, de cuya presencia se infiere, por lo tanto, la existencia de la fosfatasa. Agreguemos que existen varios procedimientos químicos para hacer visible el calcio, ubicando así la enzima.

Posteriormente la lectura de algunos trabajos nos orientaron en la búsqueda del estado de las fosfatasas alcalinas en los cánceres intrahepáticos como elementos de diagnóstico ante casos dudosos o de pronóstico ante cánceres ya diagnosticados u operados.

Nos pareció que con este medio teníamos en nuestras manos un elemento de juicio importante para el manejo racional del tratamiento que debía hacerse a estos enfermos.

Evidentemente, es conveniente y aun necesario acompañar esta prueba con otras que demuestren el estado del hepatocito. La experiencia hecha por numerosos autores pone de manifiesto, sin embargo, la mayor fidelidad del dosaje de las fosfatasas alcalinas en comparación con otras prue-



bas, de las que las principales son: la bilirubitenemia y la prueba de la bromosulfataleína. Tanto una como otra se han mostrado, a través de innumerables experiencias, menos sensibles al aumento de la tensión biliar. Lo mismo puede decirse de la punción biopsia hepática que en los casos de hipertensión biliar cierta o presumible está, a nuestro juicio, contraindicada.

Gutman y col., en 1959, en un trabajo que consideramos rector, pusieron de manifiesto el valor del dosaje de la fosfatasa alcalina en la investigación de las obstrucciones biliares silenciosas extrahepáticas aun con bilirubinemia baja. Igualmente recalcaron su valor en las obstrucciones intrahepáticas tales como metástasis cancerosas aun con valores bilirubínicos normales.

De la misma manera se encuentran cifras altas de fosfatasas alcalinas en casos de otras lesiones no cancerosas que ocupan espacios portobiliares: diversos granulomas, cirrosis, mononucleosis, abscesos amebianos o equinocosis sin lesión parenquimatosa difusa.

Su gran valor está dado cuando estas cifras altas coinciden con reacciones de floculación normales, o sea con indemnidad del hepatocito, ya que en algunos cirrosis puede haber fosfatasas alcalinas altas, pero con gran retención de Bromosulfataleína y reacciones de floculación anormales.

Por supuesto que no debe pretenderse que las fosfatasas alcalinas alcancen valores tan altos en las obstrucciones biliares incompletas como en las completas, pero en éstas el gran signo de la ictericia facilita la solución del problema.

## FISIOPATOLOGIA

¿Cuál es el mecanismo de la hiperfosfatemia sin hiperbilirubinemia?

- a) ¿Hiperproducción hepática?
- b) ¿Alteración físico-química del plasma que produzca mayor actividad de la fosfatasa alcalina?
- c) ¿Retención por obstrucción biliar?

Analicemos las tres hipótesis:

*Hiperproducción hepática:* Como decíamos más arriba, es un asunto bastante controvertido. Hay autores que aceptan que el epitelio colangiolar en la fase de regeneración postcolangítica puede ser fuente de fosfatasas alcalinas. *Mayor actividad plasmática de la enzima.* Para demostrar la presencia de algún activador se mezclan partes iguales de plasma del enfermo con plasma de un sujeto normal. Ambos componentes previamente titulados. Después de un tiempo de incubación se titula la mezcla y se constata que tiene un valor promedio correspondiente al de los componentes, lo que demuestra la inexistencia de ningún factor activador que hu-

biese aumentado el título de la mezcla. *Retención por obstrucción biliar.* Se puede explicar satisfactoriamente la disociación entre hiperfosfatasea con *bilirubinemia* normal, recordando que las fosfatasas alcalinas se eliminan exclusivamente por la bilis, por lo que cualquier obstáculo, aun incompleto, intra o extrahepático, al aumentar la tensión de la vía biliar, facilita el aumento de su concentración en el plasma, en tanto que la bilirubina, en esos primeros estudios, al pasar a la circulación general y eliminarse por riñón, no alcanza a expresar su aumento plasmático. Estos hechos fueron experimentados en perros y gatos. En el perro, en el que la excreción se hace igualmente que en el hombre, por la bilis, la ligadura de algunas vías biliares extrahepáticas produce hiperfosfatasea, manteniéndose normal el nivel de la bilirubinemia, mientras que en el gato, en que hay excreción por la orina, no hay hiperfosfatasea en casos similares.

A pesar de que no existe acuerdo unánime para aceptar esta teoría de la disociación en la excreción, los datos experimentales citados y el comportamiento de los seres humanos en las obstrucciones parciales hace que podamos acudir a ella para explicar los hechos.

Debemos recordar, por otra parte, que el umbral de la bilirubinemia directa es muy bajo: con 0,5 mgr. % de bilirubinemia directa ya hay *bilirubinuria*; pero cuando las cifras son mayores, se produce una especie de "saturación renal", por así llamarla, con aparición de ictericia.

## CASOS PERSONALES

Hemos analizado 53 casos, todos ellos sometidos al control de la intervención quirúrgica.

Ninguno tenía ictericia aparente, aunque alguno presentaba en sus antecedentes episodios ictéricos más o menos fugaces.

De estos 53, en 26 casos se trataba de cánceres diagnosticados clínicamente y confirmados por el examen radiológico. En ellos buscábamos, por el dosaje de las fosfatasas alcalinas, la existencia de metástasis hepáticas.

El grupo de los 27 restantes estaba constituido por enfermos con litiasis biliares, anictéricos en quienes queríamos demostrar la litiasis coledociana inaparente.

A) Cánceres: 25 (de tubo digestivo); 1 (secundario de cáncer a mama).

1. Con metástasis en hígado: 11. Dosaje de fosfatasas alcalinas de U. K. A. (12-8-8 7-5-30-29-25-17-14-14).
2. Sin metástasis en hígado: 15. Dosaje de fosfatasas alcalinas en U. K. A. (20-14-11-10-9-9-8-6 5-5-43-3-2).



Vemos que en los casos en que se comprobaron metástasis sólo en 2 existía una fosfatasemia baja (5 y 7 U.K.A.). Se trata de cánceres de recto: en uno de ellos se veían pocas metástasis (5). En el otro apareció el hígado con gran cantidad de ellas. En todos los demás la fosfatasemia alcanzó a más de 8 u.; es decir, en el 81,8 % de los casos. Más de 10 u. se observaron en 7 casos (63,6 %). En los que no tenían metástasis (15 enfermos): en 7 hubo más de 8 u., y en 8 menos de 8 u.

No podemos descartar en éstos la existencia de metástasis intrahepáticas no evidenciables.

Queda, como consecuencia: en los *portadores* de cánceres diagnosticados clínica y radiológicamente, la presencia de una tasa de fosfatasas alcalinas superior a 8 u. es un índice importante de metástasis hepáticas.

#### B) *Coletitis*: 27.

Con litiasis del coledoco (U.K.A.): 30-25-14-9-7-5-4 7 casos.

Sin litiasis del coledoco (U.K.A.) 33-31-19-10-10-9-8-6-6-6  
5-4-4-4-3-3-3-2-1-4 20 casos.

Debe hacerse notar que en 2 casos en que se constató fosfatasas alcalinas altas (19 y 33 U.K.A. Hists. 22.060 y 22.706, respectivamente), y en los que no pudieron comprobarse cálculos coledocianos, el conducto principal era de tal calibre como para obligarnos a su apertura y exploración a pesar de no tener antecedentes de ictericia. Debemos suponer que ambos casos con numerosos cálculos pequeños y con un pasado de cólicos han tenido en su momento un pequeño síndrome de hipertensión biliar por litiasis.

Analizando nuestra casuística, nos encontramos que de 12 casos con fosfatasas alcalinas encima de 8 U.K.A. podemos aceptar que en 7 hubo litiasis coledociana (63,6 %), y que de 16 casos en los que hubo menos de 7 U.K.A., en 13 no se constataron cálculos (81,3 %).

Queda firme, en consecuencia, que una tasa de fosfatasas alcalinas por debajo de 7 U.K.A. da al cirujano bastante seguridad para afirmar la ausencia de litiasis del colédoco, elemento importante para enunciar un pronóstico operatorio.

Igualmente podemos concluir que una fosfatasemia por encima de 8 u. debe indicar al cirujano el estudio atento del caso pre y peroperatoriamente, y disponerlo para la exploración del colédoco.

#### *Conclusiones.*

Estas investigaciones nos permiten comprobar los siguientes hechos:

1º) En los cánceres abdominales, la presencia de fosfatasas alcalinas con un título superior a 8 U.K.A. ha significado en nuestros enfermos la

existencia de metástasis hepáticas en el 81,8 % de los casos. Una tasa inferior a 8 u. coincidió con falta de metástasis hepáticas en el 80 %.

2º) En las colelitiasis, un título de fosfatasas alcalinas por debajo de 8 u. deja al cirujano una gran seguridad (81,3 %) sobre la no existencia de litiasis coledociana.

En los casos de cifras mayores de 8 u. se tendrá presente la posibilidad de cálculos en la vía principal.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Mallet-Guy. *Primeras horas de la obstrucción coledociana*. Lyon Chir-t, 57-496. Julio 1961.
- <sup>2</sup> Boyer. *Fosfatasas alcalinas en plasma sanguíneo*. Science, 134, 1002, 6-X-61.
- <sup>3</sup> Benedetti. *F. A. en estasisbiliar*. Minerva Med., 52-2416; 7 Julio 1961.
- <sup>4</sup> Villega Videla. *Método de Determinación de F. A.* Sem. Méd., 118-964; 4 Mayo 61.
- <sup>5</sup> Greene. *Dig. en Cáncer de hígado*. Gastroenterology, 40-219; Febrero 61.
- <sup>6</sup> Maur. *F. A. y metástasis hepáticas*. Prensa Méd. Arg., 47-873; 8 Atrv. 60.
- <sup>7</sup> Mendioroz. *F. A. y enfermedades hepáticas*. An. Fac. Med. Montevideo, 44-501, 1959.
- <sup>8</sup> Gutman. *F. A. y enfermedades del sist. hepatobiliar*. Amer. J. Med., 27-875; Dic. 59.
- <sup>9</sup> Piccio. *F. A. en enfermedades hepatobiliares*. Min. Méd., 48-4210; Dic. 1957.
- <sup>10</sup> T. Gibbons. *Hiperfosfatasea en pacientes no ictericos con trastornos hepatobiliares*. J.A.M.A., 164, N° 1-4, v. 57.
- <sup>11</sup> Sanchez Zinny. *El pequeño síndrome de hipertensión biliar*. Soc. Arg. Cirujanos, 1955.
- <sup>12</sup> Sanchez Zinny. *El pequeño Síndrome de hipertensión biliar*. Soc. Arg. Cirujanos, 1953.
- <sup>13</sup> Bremm. *Obstrucción biliar sin ictericia*. J.A.M.A., 159,1624; 24-XII-55.
- <sup>14</sup> Burke y Col. *F. A. en enf. del hígado*. Gastroenterology, 16-660; Dic. 50.
- <sup>15</sup> Corona. *Química normal y patológica de la sangre*.